

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-76380

(43) 公開日 平成7年(1995)3月20日

(51) Int. CL<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

B 6 5 D 83/34

83/36

25/14

Z

B 6 5 D 83/14

Z

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-227341

(22) 出願日 平成6年(1994)8月29日

(31) 優先権主張番号 93810614.3

(32) 優先日 1993年8月27日

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 390023146

チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト

CIBA-GEIGY AKTIENGESELLSCHAFT

スイス国 4002 バーゼル クリベックシュトゥラーセ 141

(72) 発明者 フランソワ プルジェ

フランス国, 68510 アルトハイム, ルードゥラピエール 15

(72) 発明者 アンジェリカ スタムプ

フランス国, 68170 リハイム, ルードゥロアル 10

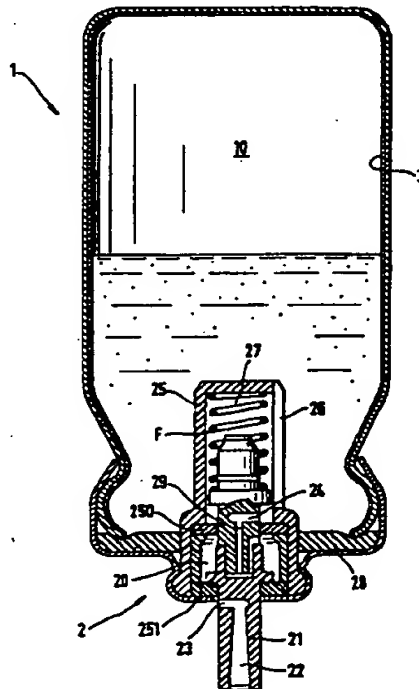
(74) 代理人 弁理士 専 経夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 エーロゾル容器および該エーロゾル容器の使用法

(57) 【要約】

【目的】 エーロゾル容器および該エーロゾル容器の使用法を提供する。

【構成】 該エーロゾル容器は計量チャンバとバルブ軸よりなる計量バルブを有し、該計量チャンバは容器の内部と連通しており、そしてバルブ軸の第1の位置において所定量のエーロゾルで充填されかつバルブ軸の第2の位置において計量チャンバ内に供用された量のエーロゾルを放出するようになっており、噴射ガスは、フルオロクロロハイドロカーボンを含まない代替噴射ガス、好ましくはフルオロヒドロカーボンのみを含み、そして適当ならば、また補助溶媒および/もしくは界面活性剤を含む噴射ガスであり、そして該容器の内壁はプラスチック塗料により被覆されている。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬学的に活性なエアロゾルが所定の量で投与されるべきでありかつそれが、薬学的に活性な物質の他に少なくとも1種の噴射ガスを含むところの懸濁液の形態で容器中に供給されているエアロゾル容器であって、

該エアロゾル容器は計量チャンバとバルブ軸よりなる計量バルブを有し、該計量チャンバは容器の内部と連通しており、そしてバルブ軸の第1の位置において所定量のエアロゾルで充填されかつバルブ軸の第2の位置において計量チャンバ内に供用された量のエアロゾルを放出するようになっており、

噴射ガスは、フルオロクロロハイドロカーボンを含まない代替噴射ガス、好ましくはフルオロハイドロカーボンのみを含み、そして適当ならば、また補助溶媒および／もしくは界面活性剤をも含む噴射ガスであり、そして該容器の内壁はプラスチック塗料により被覆されている、エアロゾル容器。

【請求項2】 容器の内壁に使用されるプラスチック塗膜はポリテトラフルオロエチレンもしくはペルフルオロエチレンプロピレンからなるところの請求項1記載のエアロゾル容器。

【請求項3】 容器壁の厚さは約0.1mmないし約2mmの範囲内にあり、また特には約0.4mmであり、およびプラスチック塗膜の厚みは約1nmないし約1mmの範囲内にあり、また特には数10nmであるところの請求項1もしくは2記載のエアロゾル容器。

【請求項4】 容器の内部の容積は約1mlないし約100mlの範囲内であり、また計量チャンバの容積は約5μlないし約400μlの範囲内であるところの請求項1ないし3のいずれか一項記載のエアロゾル容器。

【請求項5】 所定量の薬学的に活性な物質を懸濁液の形態で貯蔵および投与するためにエアロゾル容器を使用する方法であって、

該懸濁液は、薬学的に活性な物質の他に、フルオロクロロハイドロカーボンを含まない少なくとも1種の代替噴射ガス、好ましくはフルオロハイドロカーボンのみを含み、そして、適当ならば、補助溶媒および／または界面活性剤を含む噴射ガスを含むところの請求項1ないし4のいずれか一項記載のエアロゾル容器の使用方法。

【請求項6】 懸濁液中の薬学的に活性な物質はぜんそく鎮静剤もしくはその混合物であるところの請求項5記載の使用方法。

【請求項7】 懸濁液中の薬学的に活性な物質はホルモテロールもしくはコルチコステロイド、特には、9α-クロロ-6α-フルオロ-11β, 17α-ジヒドロキシ-16α-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1, 4-ジエン-17β-メトキシカルボニル-17-プロピオネート、またはホルモテロールおよび上記コルチコステロイドの混合物であるところの請求項6記載の使用

2

方法。

【請求項8】 薬学的に活性な物質は(1R, 2S)-(3E, 5Z)-7-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-3, 5-デカジエニ-2-イルチオ]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸であるところの請求項6記載の使用方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はこの出願の各請求項に従うエアロゾル容器およびエアロゾル容器の用途に関する。

【0002】

【従来の技術】 エアロゾルは今日薬学的に活性な物質の普通の投薬法である。多くのそれらエアロゾルは所定の(計量した)量で投与される。種々の理由(例えば、安定性)のために、ある種の薬学的に活性な物質は懸濁液の形態で提供される、即ち薬学的に活性な物質はエアロゾル容器内において、通常圧力下にて、液体中に小さな固体粒子がある形態で存在し、該液体はまた少なくとも噴射ガスよりなる。薬学的に活性な物質のこの種の配合は多くの物質、また特にはコルチコステロイドに適していることが証明されている。

【0003】 所定量の薬学的に活性な物質を投与するために、普通のエアロゾル容器は計量チャンバを有する計量バルブを備えている。バルブの第1の位置において、計量チャンバは容器の内部に連通しており、そしてその位置で所定量の懸濁液が充填すようになっている。計量バルブの第2の位置において、計量チャンバ内に供用された量は液体/固体混合物が膨張するので、その後エアロゾルの形態において放出される。その方法において、エアロゾルは例えば経口的にもしくは鼻から使用者に投与されうる。

【0004】 従来、使用された噴射ガスは幅広く知られたフルオロクロロハイドロカーボンであった。これらの塩素化噴射ガスは現在有害であることが知られている、なぜならそれらはオゾン層を破壊するからである。従ってそれらは廃棄されまたオゾン層に被害を与えない噴射ガスに代替されるべきである。いくつかの国においては、ごく最近、塩素化炭化水素よりなる噴射ガスは法律により廃止されている。

【0005】 従っていわゆる代替噴射ガスが代替物として存在する、なぜならそれらはオゾン層を破壊しないからである(オゾン-涵濁-ポテンシャル)(ozone-depleting potential=0)。しかしながら、多くの薬学的に活性な物質は、懸濁液の形態において貯蔵された場合、その噴射ガスが使用されたとき、容器の内壁に付着する一方、塩素化炭化水素が使用された場合、付着は生じないかもしくは非常にわずか

10

20

30

40

50

3

に生じる。容器の内壁上の付着は使用者に投与されるべき量の薬学的に活性な物質が計量チャンバ内に存在しないという結果になる。容器の中に導入された薬学的に活性な物質の全量のうちのかかなり多くの割合が容器の内壁上に付着（粘着）したままに残るので、さらに容器の中に貯蔵される薬学的に活性な物質の全量は投与することができないという結果になる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明の目的は薬学的に活性な物質をすでに適していると証明されている製剤の形態において供給でき、また同時にオゾン層を破壊しない代替噴射ガスを多量の薬学的に活性な物質が容器の内壁に付着することなく使用できる容器を提供することにある。特にそれは有効ぜんそく鎮静剤（例えば、コルチコステロイド）に可能であり、もちろん注目すべきことは他の薬学的に活性な物質についても容器の内壁に薬学的に活性な物質の問題となる付着をおこさずに該容器内に貯蔵することが可能であることである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の目的は内壁がプラスチック塗膜により被覆され、かつ噴射ガスがフルオロクロロハイドロカーボンを含まない噴射ガス、好ましくは噴射ガスはフルオロハイドロカーボンのみを含み、そして適当ならば補助溶媒および／または表面活性剤をも含む噴射ガスである容器により達せられる。該装置により、一方ではけっしてもしくはけっして多量の活性な物質が容器の内壁に付着することなく、またもう一方でオゾン層を損傷もしくは破壊しない。特に、プラスチック塗膜に使用される都合の良い材料は、例えば、幅広くテフロンとして知られている、ポリテトラフルオロエチレン、およびまたペルフルオロエチレンプロピレンである。

【0008】該容器の特別な態様において、容器壁の厚さは約0.1mmないし約2mmの範囲内にあり、また特に約0.4mmである（使用される材料に依る。）であり、およびプラスチック塗膜の厚みは約1nmないし約1mmの範囲内にあり、また特に約10nmである。上述した壁の厚さはエーロゾル容器に慣用であり、だから本発明のエーロゾル容器は、全く、外見的にまた特に外観の特徴に関し、普通の容器と異なることはなく、したがってまた、たとえそれらはエーロゾルを、例えば普通のエーロゾル容器のアプリケーターに移送するのに使用されなければならないとしても、それらの使用は問題を提起しない。

【0009】該エーロゾル容器の内部容積は約1mlないし約100mlの範囲内であり、そして計量チャンバの容積は約5 $\mu$ lないし約400 $\mu$ lの範囲内である。コルチコステロイドが薬学的に活性な物質として使用される場合、（例えばコルチコステロイド（化学名、“9 $\alpha$ -クロロ-6 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -ジヒド

4

ロキシ-16 $\alpha$ -メチル-3-オキソ-アンドロスター-1, 4-ジエン-17 $\beta$ -メトキシカルボニル-17-プロピオネート”））、また他の薬学的に活性な物質、特に有効ぜんそく鎮静剤として使用される場合、（例えば、ホルモテロール、その塩の形態におけるホルモテロールホルマレート（IUPAC命名法の名によると“(±)2'-ヒドロキシ-5'-[(RS)-1-ヒドロキシ-2-[[ (RS)-p-メトキシ- $\alpha$ -メチルフェネチル]アミノ]エチル]ホルムアニリド・ホルマレート・ジヒドレート”である。）、またはホルモテロールおよび上記したコルチコステロイドの混合物）において上記の容積は慣用である。

【0010】特に適した薬学的に活性な物質は“(1R, 2S)-(3E, 5Z)-7-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-3, 5-デカジエン-2-イルチオ]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸”と呼ばれる物質であるかもしくは該物質のナトリウム塩である、なぜならこれらの物質は容器の内壁において特に少量の付着をおこすか、または付着をまったく起こさないからである。従って完全なエーロゾルは0.1%ないし2%の活性な物質とHFA噴射ガスを含む（適当ならば、補助溶媒および／もしくは界面活性剤がまた含まれる。）。

【0011】以下において、本発明は図面に関して詳細に説明される。1つの図面は本発明のエーロゾル容器の態様の断面を概略的に表したものである。エーロゾル容器は使用状態にて図面に示されている。

【0012】エーロゾル容器は一般に照合符号1により表示される。容器1の内壁はプラスチック塗膜3により被覆されている、その重要性はより詳細に後に取り扱われるであろう。エーロゾル容器1に掘えつけられたものは計量バルブ2である。計量バルブ2はバルブ軸21よりなり、それはバルブハウジング25の中に案内されそしてバルブハウジング25内におけるスプリングFの力に抗して変位可能である。バルブハウジング25の壁には容器1の内部10にバルブハウジング25の内部27と連通するところの独立スロット26が備えられている。計量バルブ2はまた計量チャンバ20よりなり、それは明細書内において説明されている方法によりバルブ軸21の助けによりバルブハウジング25の壁におけるスロット26を通して充填される。バルブハウジング25の内部27は計量チャンバ20からシール250によりシールされている、計量チャンバ20は順番に外側よりシール251によりシールされている。最後に、容器の内部10全体は加えて外側から計量バルブ2により備えられたシール28によりシールされている。

【0013】計量バルブ2のバルブ軸21は2つの経路29および経路22を有する。経路29はその内側の端

10

20

30

40

50

5

部に水平腔を有し、図示されたバルブ軸21の第1の位置において、バルブハウジング25の内部27に開かれそして従ってバルブハウジングの内部27に設置され、そして従ってエーロゾル容器の内部10は計量チャンバ20と連通している。計量チャンバ20の容積は投与されるべきエーロゾルの所望の量を決定する。どのようにチャンバが充填されるかは後に説明される。いかなる場合においても、バルブ軸21の第1の位置において、エーロゾルは計量チャンバから外側にはもれない、それは計量チャンバ20が外側からシール251によりシールされているからである。

【0014】バルブ軸21の第2の位置において、スプリングFは圧縮されそしてバルブ軸21はバルブハウジング25の内部27と連通してはならずまた経路29を介して容器1の内部10に連通していないバルブハウジング25の内部27の内部まで押しこまれる。しかしながら、バルブ軸21の第2の位置において、計量チャンバ20は使用者に経路22の内側の端部の水平腔23に連通している。計量チャンバ20において付着したエーロゾルの量は水平腔23および経路22を通して膨張し、そして従って使用者に直接もしくは特別のアプリケーションの手段により塗布される。

【0015】バルブ軸21が塗布の後に再び発射された場合、水平腔23はシール251の部分を通り過ぎる、そして計量チャンバ20は外側より再びシールされる。バルブ軸21はその場所においてはまだ第1の最終位置には戻ってはいない、しかし水平腔24はすでに容器1の内部10と連通する、そのために気圧の差（容器内部の過剰の圧力、排出された計量チャンバ）より、懸濁液はすぐに容器の内部10から計量チャンバ20に流れ出しそして計量チャンバを充填させる。従って、バルブ軸21が発射された場合、計量チャンバ20はすぐに充填されそして従って次の投与が直ちに行われうる。

【0016】すでに導入部分において述べたように、種々の理由（例えば、安定性）により、多くの薬学的に活性な物質は懸濁液の形態、即ち固体粒子の形態における薬学的に活性な物質を含む液体の形態において圧力下容器内に供給される。液体はまた少なくとも1種の噴射ガスを含み、そのためにバルブ軸21の第2の位置においても、計量チャンバ20中に付着した計量された量が膨張し得るそして使用者に直接もしくは特別のアプリケーションの手段により前にすでに説明したように投与されうる。

【0017】噴射ガスは炭化フッ素（好ましくは、例えばテトラフルオロエタンもしくはヘプタフルオロプロパン）を含み、従ってオゾン層には有害ではないので、容器1の内壁はプラスチック塗膜3により被覆されている。プラスチック塗膜3は好ましくは、広くテフロン（名前でも知られているポリテトラフルオロエチレンであり、またはペルフルオロエチレンプロピレンであり、ま

6

たは層は特定のプラスチックをベースとして製造されそして施用される。該材料の使用により容器1の内壁上に薬学的に活性な物質の大きな付着を防げる。容器の壁と液体もしくは懸濁液の間の懸濁および電解の作用もまた除かれる。

【0018】幅広い製造方法が使用されてプラスチック塗膜3により容器1の内壁が被覆される。例えば、使用される被覆方法はプラズマ被覆法、含浸法/噴霧法、PTFE含有物による硬質陽極酸化、CVD (chemical vapour deposition)、PVD (physical vapour deposition) およびその目的に慣用である他の方法である。プラズマ被覆の使用が特に好ましい。

【0019】容器の壁は例えばアルミニウムより作られる。壁の厚さは、例えば約0.1mmないし約2mmの範囲内であり好ましくは約0.4mmである。プラスチック塗膜の厚さは約1nmないし約1mmの範囲内でありまた好ましくは約数10nmないし数10μmの範囲内である。これらの壁の厚さは約1mlないし約100mlの範囲内また好ましくは約5mlないし約20mlの範囲内の全量を有する容器についての典型である。計量バルブ、即ち計量チャンバ20の容積は、例えば約5μlないし約400μlの範囲内および好ましくは約25μlないし約200μlの範囲内である。

【0020】投与される薬学的に活性な物質は、例えば有効ぜんそく鎮静剤もしくは製剤混合物、特にコルチコステロイドもしくは抗炎症ステロイド群よりの製剤もしくは製剤混合物である。特にコルチコステロイドは、化学名、“9α-クロロ-6α-フルオロ-11β, 17α-ジヒドロキシ-16α-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1, 4-ジエン-17β-メトキシカルボニル-17-プロピオネート”のコルチコステロイドである。しかしながら、同様に他の薬学的に活性な物質、特にぜんそく鎮静剤、例えばβ-交感神経剤、LTD4拮抗薬、副交感神経遮断剤、クロモグリシン酸、もしくは肺、鼻もしくは喉を介して投与される他の薬学的に活性な物質の投与が、いくつかのタンパク質と一結の場合に可能である。さらに前の方法によるホルモテロールの貯蔵および投与は、例えば、その塩の形態、ホルモテロールホルマレート（IUPAC命名法の名が“(1S, 2S) - (3E, 5Z) - 7-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキ

【0021】特に適した薬学的に活性な物質は“(1R, 2S) - (3E, 5Z) - 7-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキ

7  
シ) -3, 5-デカジエニ-2-イルチオ] -4-オキ  
ソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸”と呼ば  
れる物質もしくは該物質のナトリウム塩である、なぜな  
らこれらの物質は容器の内壁において特に少量の付着を  
おこすか、または付着をまったく起こさないからであ  
る。従って完全なエアロゾルは0.1%ないし2%の有  
効成分とHFA噴射ガスを含む(適当ならば、補助溶媒  
および/もしくは界面活性剤がまた含まれる。)

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のエアロゾル容器の断面の拡大図であ  
る。

【符号の説明】

1: エアロゾル容器  
2: 計量バルブ  
3: プラスチック塗膜

8  
10: エアロゾル容器の内部  
20: 計量チャンバ  
21: バルブ軸  
22: 経路  
23: 水平腔  
24: 水平腔  
25: バルブハウジング  
26: 独立スロット  
27: バルブハウジングの内部  
28: シール  
29: 経路  
250: シール  
251: シール  
F: スプリング

【図1】

